

**Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica**

Mestrado Integrado em Medicina

2012/2013

# **HISTÓRIA NATURAL DO CARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

**Jenny Adriana Carvalho Badas**

[jennybadas@hotmail.com](mailto:jennybadas@hotmail.com)

**6º ano**

**Orientador:** Dr. Vítor Manuel Correia Valente

Professor associado convidado

**Porto, Junho, 2013**

# **HISTÓRIA NATURAL DO CARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

**Jenny Adriana Carvalho Badas**

[jennybadas@hotmail.com](mailto:jennybadas@hotmail.com)

**Mestrado Integrado em Medicina**

**6º ano profissionalizante**

**Orientador: Dr. Vítor Manuel Correia Valente**

Professor associado convidado

Porto, Junho, 2013

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço especialmente ao orientador deste trabalho, o Doutor Vítor Manuel Correia Valente, por toda a sua disponibilidade, paciência, apoio, empenho, dedicação, valiosas contribuições e sugestões, imprescindíveis para a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais, Rosa Badas e Joaquim Carvalho por toda a confiança, carinho e conselhos que sempre me deram. Agradeço o seu contributo no crescimento da minha pessoa tanto pessoal como profissionalmente.

Agradeço aos meus irmãos, Nathalie Carvalho Badas e Miguel Carvalho Badas, pela sua valiosíssima ajuda, por todo apoio incondicional, a sua preocupação e paciência, ainda nos momentos mais difíceis.

Agradeço à minha madrinha, Maria Amélia Aleixo, pela sua amizade incondicional, por ter contribuído para o crescimento da minha pessoa e por ter estado nos momentos mais importantes.

## **ÍNDICE REMISSIVO**

<b>1. Resumo</b>	<b>4</b>
<b>2. Abstract</b>	<b>5</b>
<b>3. Introdução</b>	<b>6</b>
<b>4. Material e métodos</b>	<b>7</b>
<b>5. Fatores de Risco</b>	<b>8</b>
<b>6. Patologia</b>	<b>9</b>
<b>7. Patogénese</b>	<b>11</b>
<b>8. Clínica</b>	<b>12</b>
<b>9. Diagnóstico</b>	<b>13</b>
<b>10. Prognóstico &amp; Estadiamento</b>	<b>16</b>
➤ Fatores prognóstico	16
➤ Sistemas de estadiamento	17
<b>11. Tratamento</b>	<b>21</b>
➤ Cirurgia	21
▪ Lobectomia vs Tireoidectomia total	21
▪ Esvaziamento ganglionar	22
➤ Terapêutica adjuvante	25
▪ Levotiroxina	25
▪ Ablação com iodo radioativo	25
▪ Radioterapia externa e quimioterapia adjuvante	26
<b>12. Follow up</b>	<b>27</b>
<b>13. Recidiva &amp; Doença metastática</b>	<b>30</b>
➤ Diagnóstico	30
➤ Tratamento	30
<b>14. Conclusão</b>	<b>32</b>
<b>15. Referências</b>	<b>33</b>
<b>16. Anexo 1</b>	<b>44</b>
<b>17. Anexo 2</b>	<b>45</b>

## **RESUMO**

O carcinoma papilar é a neoplasia mais frequente da tireóide, representa 85% de todos os casos. A incidência aumentou nos últimos anos.

Antecedentes de exposição a radiações ionizantes são o fator de risco mais importante para carcinoma papilar da tireóide.

O diagnóstico é realizado pela clínica, coadjuvado pela ultrassonografia e confirmado pelos dados da citologia realizada com agulha fina.

Apresenta normalmente um curso relativamente indolente sendo o prognóstico excelente, porém, outras formas pouco diferenciadas ou anaplásicas, mais agressivas, associam-se habitualmente a um prognóstico reservado.

O tratamento engloba a cirurgia e a terapêutica adjuvante com iodo radioativo. As opções cirúrgicas vão depender de vários fatores, alguns inerentes ao doente, outros relacionados com características da neoplasia.

O procedimento cirúrgico recomendado é a tireoidectomia total. Adiciona-se o esvaziamento ganglionar de compartimentos do pescoço dependendo da existência ou não de invasão ganglionar. A terapêutica adjuvante (ablação com iodo radioativo) tem como objetivo melhorar a taxa de cura, reduzir a possibilidade de recidiva local e de metástases à distância.

O objetivo desta revisão bibliográfica é abordar de forma geral a história natural do carcinoma papilar da tireóide, desde os fatores de risco, patogenia, patologia, apresentação clínica, até o diagnóstico, tratamento, seguimento e prognóstico.

**Palavras-chave:** *carcinoma papilar da tireóide, patogénese, diagnóstico, tratamento, prognóstico, estadiamento pós-operatório, seguimento*

### **ABSTRACT**

Papillary thyroid carcinoma is the most common neoplasm in the thyroid gland and accounts for about 85% of all thyroid carcinomas. The incidence has increased in recent years.

History of exposure to ionizing radiation is the most important risk factor for papillary thyroid carcinoma.

Diagnosis is made by clinical, assisted by ultrasonography and confirmed by the data of fine needle cytology performed.

Papillary thyroid carcinoma presents usually a relatively indolent course and the prognosis is excellent, however, other forms anaplastic or poorly differentiated, more aggressive, is usually associated with a bad prognosis.

Treatment includes surgery and adjuvant therapy with radioactive iodine. Surgical options will depend on several factors, some inherent to other patient-related characteristics of the neoplasia.

The surgical procedure recommended is total thyroidectomy. Add the lymph node dissection of the neck compartments depending on the presence or absence of lymph node involvement. Adjuvant therapy (radioiodine ablation) aims to improve the cure rate, reducing the possibility of local recurrence and distant metastases.

This literature review aims to review the approach to natural history of papillary thyroid carcinoma, since the risk factors, pathogenesis, pathology, clinical presentation, and

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma, pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis, staging, postoperative follow-up.

## **INTRODUÇÃO**

Os carcinomas da tiróide (CT) constituem 3,6% de todas as neoplasias malignas. Representam 96 % das neoplasias do sistema endócrino tanto nos USA como em Portugal. A mortalidade total por CT é de 0,5%<sup>[1,3,4]</sup>. Nos últimos 30 anos, em vários países, verificou-se um aumento da incidência para mais do dobro<sup>[2,5,6]</sup>. Apesar deste aumento, a mortalidade global mantém-se estável desde 1975<sup>[5,6]</sup>, o que pode ser atribuível ao diagnóstico cada vez mais precoce da doença ainda em estádios subclínicos<sup>[5,7]</sup>. Os “CT ocultos” podem chegar aos 6-7 %(USA, Portugal, Suécia), 24%(Japão) e 35%(Finlândia) dos achados de autopsia, pelo que a prevalência real não é completamente conhecida<sup>[8-11]</sup>.

O CT é cinco vezes mais frequente no sexo feminino do que no sexo masculino<sup>[3,4]</sup>, principalmente depois da menarca. O aumento dos níveis de estrogénios provocam um aumento dos níveis da hormona tiroideo-estimulante (TSH) que, com frequência pelo seu efeito trófico sobre a tiroide é implicada no desenvolvimento do CPT<sup>[17]</sup>. Nas crianças e após a menopausa a prevalência em ambos sexos é semelhante<sup>[12-14,16]</sup>.

O CT pode diagnosticar-se a qualquer idade, mas verifica-se um aumento da incidência a partir dos 20 anos de idade, atingindo o pico máximo entre os 45 e os 55 anos, neste periodo ocorrem 24,3% dos diagnósticos. É uma neoplasia rara em crianças e adolescentes e nos idosos, com uma incidência de 1,8% e 1,4% respetivamente<sup>[2,15]</sup>.

A incidência por grupos étnicos para ambos sexos, segundo um estudo realizado entre 1992 e 2009 nos Estados Unidos, é maior na raça branca, nos hispanicos, asiáticos e nativos americanos; e menor na raça negra. Os asiáticos revelam uma incidência significativamente maior nas mulheres e menor entre os homens, comparativamente à raça branca<sup>[2,17]</sup>.

Dentro dos tipos histológicos do CT, o carcinoma papilar da tiróide (CPT) representa 85,3 % dos casos, o carcinoma folicular (CFT) 6,6%, o medular (CMT) 1,6% e o anaplásico (CAT) 1%<sup>[2]</sup>.

Os carcinomas diferenciados da tiróide (CDT) geralmente são pouco agressivos. Mesmo quando são agressivos a forma é atenuada e indolente, exceto nos carcinomas anaplásicos. A taxa de cura dos CDT é elevada. O tratamento preconizado é a cirurgia, recorrendo-se á terapêutica adjuvante com iodo radioativo, nos casos selecionados<sup>[20]</sup>.

A sobrevida global aos 10 anos é 85%, mas nos doentes com metástases, baixa para 25-40%<sup>[81]</sup>. Os doentes apresentarão recidivas loco-regionais e metástases à distância em 5-20% e 10% dos casos, respetivamente<sup>[18]</sup>. Os casos com pior evolução ocorrem em doentes com tumores localmente invasivos, com metástases ou que não captam iodo-131<sup>[19]</sup>.

A investigação atual centra-se no desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes para a doença invasiva, persistente e metastática<sup>[21]</sup>.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

A revisão bibliográfica foi realizada através da pesquisa de artigos na base de dados *online* da PubMed/MEDLINE na <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, utilização das guidelines da American Thyroid Association e alguns livros de texto.



## **FACTORES DE RISCO**

Existem fatores genéticos, ambientais e nutricionais que contribuem para o aumento do risco de CPT, entre eles os mais importantes são:

**História de exposição à radiação durante a infância:** É o fator de risco mais importante no desenvolvimento do CPT<sup>[22]</sup>. Foi diagnosticado CPT 10-20 anos após irradiação por diversas patologias benignas da cabeça e pescoço, como tonsilite crônica, Tinea capitis, acne e hiperplasia do timo<sup>[23,24]</sup>. Este risco manteve-se até 40 anos depois<sup>[25]</sup>. Isto levou a estabelecer uma relação causal entre a radiação ionizante e o CT<sup>[26]</sup>. As crianças que receberam radioterapia (RT) para o tratamento de outras doenças malignas também têm um risco acrescido CPT <sup>[27-29]</sup>. Na Ucrânia, após o acidente nuclear de Chernobyl em 1986, ocorreu um aumento do número de casos de CPT 4-5 anos mais tarde<sup>[30-33]</sup>. Os estudos realizados com os sobreviventes à bomba atômica no Japão e do acidente da central nuclear em Chernobyl concluíram que a exposição radiação durante a idade pediátrica incrementa notavelmente o risco de CPT, particularmente nas crianças mais novas<sup>[34,35]</sup>.

**Predisposição genética:** Aproximadamente 3% dos casos de CPT são familiares<sup>[36]</sup>, alguns estão associados a diversos síndromes genéticos, como a síndrome de Cowden, complexo de Carney, síndrome de Gardner, polipose adenomatosa familiar(PAF), neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2), síndrome de Werner<sup>[37,70]</sup>.

**Tiroidite autoimune(TH):** Dailey et al estabeleceu pela primeira vez a relação causal entre a TH e o CPT, em 1955<sup>[39]</sup>. Vários autores concordam com uma possível relação entre o CPT e TH<sup>[39-41]</sup>, mas outros diferem<sup>[42]</sup>. Foi proposta a hipótese de que a TH de longa data pode provocar elevação dos níveis de TSH, o que aumenta o risco de desenvolvimento de cancro<sup>[43]</sup>. De igual forma, substâncias como dioxinas<sup>[38]</sup> ou o teor elevado de iodo na dieta<sup>[44]</sup>, provocam elevação dos níveis de TSH e consequente aumento da proliferação celular e provavelmente maior risco de CPT<sup>[38]</sup>.

## **PATOLOGIA**

O CPT, pela definição da OMS, é um tumor epitelial maligno derivado das células foliculares. Apresenta um aspeto macroscópico variável, seja lesões únicas ou multifocais. Geralmente é um tumor infiltrante, com margens mal definidas e de consistência dura, embora possa ser bem circunscrito ou inclusive ser capsulado. A superfície é esbranquiçada ou amarelada e de aspeto granuloso, pela presença de focos papilares. A arquitetura tumoral para o diagnóstico perde relevância devido à existência de múltiplas variantes morfológicas. O diagnóstico deve ser fundamentado na morfologia nuclear, que apresenta certas características típicas do CPT<sup>[46,49]</sup>:

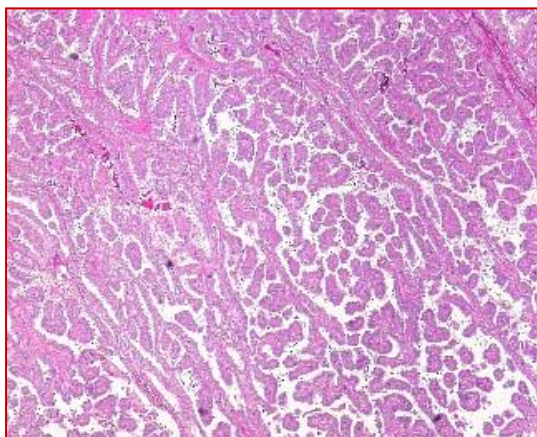
- Os núcleos das células contêm **cromatina clara e dispersa** (núcleos em “vidro fosco” ou “**olho de órfã Annie**”) e, frequentemente, são observadas pregas nucleares e inclusões intranucleares (**pseudoinclusões**); e nucléolos pequenos adjacente à membrana nuclear<sup>[48]</sup>.
- **Corpos psamomatosos** (calcificações concêntricas) são observados na região central das papilas<sup>[46]</sup>.
- **Focos de invasão linfática** estão presentes em aproximadamente 50% dos casos. A **invasão vascular** é relativamente infrequente porque a grande maioria dos CPT são diagnosticados em fases precoces<sup>[46]</sup>.

Dentro do CPT existem diversas variantes que podem ser confundidas com outro tipo de lesões, entre as mais importantes se incluem:

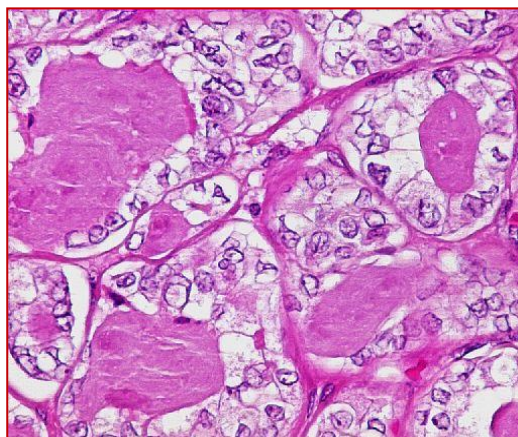
- A **variante clássica (FCCPT)** caracterizada por papilas ramificadas que possuem uma haste fibrovascular revestida por células epiteliais cubicas. Podem apresentar os corpos psamomatosos<sup>[47]</sup>.
- A **variante capsulada** representa 10% dos CPT. É caracterizada pela sua estrutura totalmente confinada à tireóide, envolvida por uma capsula fibrosa. O seu prognóstico é excelente pois a disseminação linfática e vascular é infrequente. O diagnóstico diferencial é com o adenoma benigno<sup>[46]</sup>.
- A **variante folicular (VFCPT)** é frequentemente circunscrita e apresenta uma estrutura folicular com características nucleares papilares, mas com menor número de pseudoinclusões nucleares. O diagnóstico diferencial é realizado com o nódulo hiperplásico no bócio, adenoma folicular (AFT) e carcinoma folicular (CFT)<sup>[46,47]</sup>.
- A **variante de células altas** ocorre numa faixa etária maior do que o CPT clássico. É caracterizado por células colunares altas (> 3 vezes a largura).

Geralmente são tumores de grandes dimensões (>5 cm) com invasão vascular proeminente, extensão extra-tiroideia, metástases cervicais e à distância<sup>[46,47,48]</sup>.

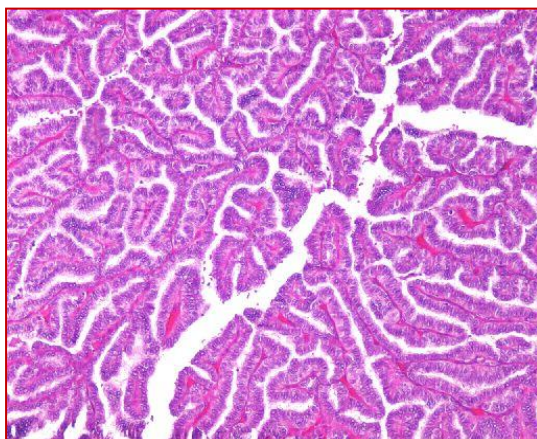
- A **variante de células colunares** é caracterizada por células altas, com citoplasma claro. O prognóstico é semelhante ao da variante de células altas<sup>[48]</sup>.
- A **variante esclerosante difusa** é rara e afeta principalmente crianças e jovens. Apresenta-se como uma induração difusa de um ou dos dois lóbulos (bócio uni ou bilateral). Trata-se de uma variante agressiva pois existe uma permeação linfática e vascular extensa. Metástases ganglionares e pulmonares estão presentes com frequência<sup>[46]</sup>.
- A **variante sólida** é um subtipo agressivo e raro do CPT (3%). É mais frequente em crianças e doentes com história de radioterapia. São comuns as metástases à distância. O prognóstico é menos favorável do que na variante clássica<sup>[46]</sup>.
- O **microcarcinoma papilar** é um achado frequente nas autópsias, segundo a definição da OMS, é um CPT com dimensão menor ou igual a 1 cm de diâmetro. A arquitetura pode ser clássica, folicular ou oncocítica. Pode ser encapsulada ou infiltrativa. São raras as metástases ganglionares e à distância<sup>[46,47]</sup>.



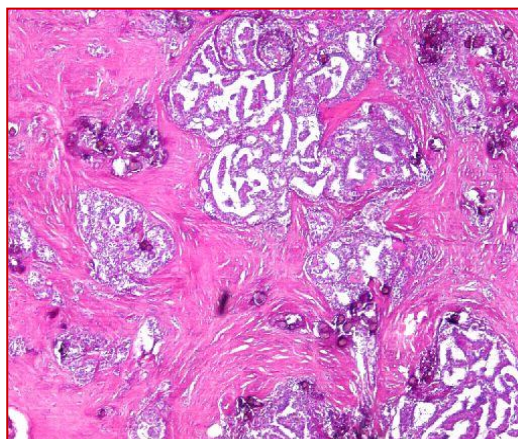
**Figura 1.** Variante clássica do CPT



**Figura 2.** Variante folicular do CPT



**Figura 3.** Variante colunar do CPT



**Figura 4.** Variante esclerosante difusa do CPT

## **PATOGÉNESE**

O conhecimento da biologia molecular da iniciação e progressão do CT progrediu muito durante os últimos 20 anos<sup>[54,55]</sup>. A via de sinalização MAPK (mitogen-activated protein kinases) regula o crescimento, diferenciação e apoptose celular no CT. A ativação desta via de sinalização é essencial para a iniciação tumoral<sup>[53]</sup>. A alteração de um único gene desta via, geralmente é suficiente para o processo de transformação celular neoplásica<sup>[50,51,52]</sup>. As alterações mais comuns, presentes em 2/3 dos casos de CPT, são rearranjos do gene RET, rearranjos do recetor da tirosina kinase neurotrófica(NTRK), mutações ativadoras e translocações no gene BRAF e no gene RAS. Estas alterações são específicas do CPT, pois raramente coexistem na mesma neoplasia tiroidea<sup>[54,55]</sup>.

As mutações RET/CPT e NTRK são rearranjos cromossómicos que envolvem o recetor transmembrana com atividade tirosina-quinase (TK), que se expressa nos tecidos derivados da crista neural e das células urogenitais durante a embriogénese<sup>[54,55]</sup>. O gene RET é expresso em muito baixos níveis nas células foliculares. Os rearranjos RET/CPT são comuns nos doentes com história de exposição a radiação ionizante e cancros pediátricos<sup>[57]</sup>, porém são esporádicos em 20-40% dos CPT. As oncoproteínas RET mais comuns são o RET/CPT1 e RET/CPT3<sup>[54,55]</sup>. A RET/CPT1 está mais associada à variante clássica e a RET/CPT3 à variante sólida<sup>[57]</sup>. Os rearranjos do RET/CPT podem surgir precocemente no desenvolvimento do CT<sup>[58]</sup>. Os rearranjos NTRK são menos comuns e representam 13% dos CPT<sup>[54,55]</sup>.

A proteína BRAF, pertence à família das serina/treonina-quinase, regula a resposta para a sinalização do crescimento e diferenciação celular. A mutação BRAF V600E ocorre em 97 % dos casos das mutações do BRAF no CPT. A mutação do gene BRAF está presente em aproximadamente 40 % dos CPT<sup>[54,55]</sup>. Esta mutação foi associada a CPT agressivo, tumores de maior tamanho, invasão extra-tiroidea, pobre diferenciação histológica e metástases a distância<sup>[56]</sup>.



## **CLINICA**

A forma de apresentação mais comum do CPT é a presença de um nódulo tiroideo solitário assintomático. Cerca de metade dos CT são encontrados durante um estudo tiroideo de iniciativa médica, seja pela palpação cervical, exames de imagem ou após cirurgia por patologia benigna da tireóide. Os restantes são referidos pelo doente<sup>[59,60,70]</sup>. É raro um nódulo isolado ou no seio de um bócio multinodular ser causa de sintomas locais<sup>[65]</sup>. O risco de malignidade é igual para o nódulo solitário ou para o nódulo no seio do bócio multinodular<sup>[45]</sup>. Normalmente o nódulo apresenta crescimento recente, embora possa ter história de estabilidade por anos<sup>[69]</sup>.

A percentagem de invasão de estruturas peri-tiroideas é de aproximadamente 10 %. Sintomas como ronquidão, disfonia, disfagia, tosse, dispneia, ou estridor são sugestivos de invasão tumoral de estruturas adjacentes à tireóide como a traqueia, esófago e nervo laríngeo recorrente<sup>[62]</sup>.

Uma adenopatatia cervical pode ser a primeira manifestação do CPT podendo ocorrer inclusive na ausência de nódulo tiroideo palpável. Esta forma de apresentação é mais comum nos microcarcinomas papilares. Estas adenopatias, especialmente nos jovens, não comprometem o bom prognóstico, mas podem ser fator de risco para recidiva local. Nos doentes com mais de 40 anos aumentam a probabilidade de metástases à distância<sup>[63,69,70]</sup>.

Uma minoria de doentes, tem metástases na altura do diagnóstico, as mais frequentes são pulmonares, caracteristicamente sob a forma de infiltrado micronodular bilateral de predomínio basal, embora possam ocorrer macronódulos. Apesar de condicionar o prognóstico, a metastização pulmonar micronodular, se ocorrer em jovens e se houver captação de iodo pelas metástases, compromete a sobrevida de forma ligeira. As lesões micronodulares difusas apresentam um melhor prognóstico do que as macronodulares<sup>[20,21,61]</sup>.

Na altura do diagnóstico podem encontrar-se, em raras ocasiões, metástases ósseas (mais frequentes no CFT), metástases cerebrais ou metástases cutâneas<sup>[20,64,66,108,118]</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico do CPT começa pela avaliação inicial do nódulo tiroideu através da anamnese, palpação cervical e ultrassonografia do pescoço<sup>[67]</sup>. Elementos importantes na história do doente que sugerem a possibilidade de um nódulo tiroideu ser maligno incluem idade menor de 20 anos ou maior de 70 anos, sexo masculino, irradiação de cabeça e pescoço, rápido crescimento do nódulo, disfagia, disfonia, história familiar de CT, história familiar de síndromes e doenças associados a CT (feocromocitoma, hiperparatiroidismo, MEN2B)<sup>[69]</sup>. O exame físico deve focar-se nas características do nódulo e sintomas acompanhantes. O tamanho do nódulo é um fator de risco importante para malignidade. Nódulos menores que 1cm, geralmente são benignos, e em doentes sem fatores de risco não necessitam investigação adicional, exceto se acompanhados de achados que possam sugerir doença maligna. Nódulos maiores que 4 cm apresentam um alto risco de malignidade, sendo recomendada ressecção cirúrgica. Nódulos firmes à palpação, imóveis, acompanhados de linfadenopatias cervicais ou com paralisia das cordas vocais são muitas vezes malignos<sup>[68]</sup>.

A ultrassonografia é o método de escolha para a avaliação da anatomia da tiróide. É utilizada para diagnóstico, estadiamento, e follow-up do CT<sup>[73]</sup>. Deve ser realizada em todos os doentes com nódulos tiroideus<sup>[20]</sup>. Permite identificar nódulos a partir de 2 mm de diâmetro. Tem um papel fundamental na avaliação dos nódulos suspeitos, caracteriza com rigor o tamanho, composição (sólido vs cístico), localização, presença e número de nódulos adicionais<sup>[73]</sup>. As características que denotam malignidade na US, incluem hipoecogenicidade, padrão interno heterogéneo, margens irregulares e mal-definidas, altura maior que largura, microcalcificações, hipervascularização central, aparência espongiiforme ausente, e presença de linfadenopatia<sup>[74]</sup>. O CPT geralmente apresenta-se como um nódulo sólido hipoecóico, com margens irregulares infiltrativas e aumento da vascularização nodular. As microcalcificações são altamente específicas de CPT, mas podem ser difíceis de diferenciar do coloide. Características císticas na ecografia são raramente sugestivas de malignidade<sup>[20]</sup>.

Embora a ultrassonografia seja um bom método para avaliação das características do CT, este método não dá certezas sobre a natureza benigna ou maligna dos nódulos, a confirmação definitiva de malignidade deve ser realizada através da biópsia por agulha fina(FNAB) guiada por ultrassonografia, método gold-standard no diagnóstico de CT<sup>[75]</sup>.

A **FNAB** é recomendada em todos os doentes com nódulo maior que 1cm de diâmetro. O estudo citológico dos doentes com nódulo menor que 1cm só está indicado se houver história familiar de CT, antecedentes de irradiação da cabeça e pescoço durante a infância/adolescência, achados suspeitos no exame físico (adenopatias palpáveis) e na US, ou nos casos de nódulos tiroideais 18 FDG-PET-positivos<sup>[70]</sup>.

Nos nódulos mistos, realiza-se a biópsia do componente sólido. A FNAB guiada com ultrassonografia (FNAB-US) é recomendada nos doentes com nódulos localizados na face posterior da tiróide, não palpáveis, e com componente predominantemente cística<sup>[20]</sup>.

O National Cancer Institute, na última conferência realizada em 2007, e de acordo com o sistema de Bethesda subdividiu os resultados da citologia em: 1) não diagnóstica ou amostra insuficiente, 2) benigna, 3) lesão folicular/ atipia de significância indeterminada, 4) neoplasia folicular, 5) suspeita de malignidade, e 6) malignidade<sup>[70]</sup>. A American Thyroid Association (ATA) propõe uma classificação mais simples que divide os resultados da citologia em quatro categorias, limitadas a: não diagnóstica, maligna, indeterminada ou suspeita de neoplasia, e benigna<sup>[20,80]</sup>.

Se a citologia não for diagnóstica por amostra insuficiente, deve repetir-se a FNAB-US (com controle ecográfico)<sup>[71]</sup>.

Não é necessário repetir a FNAB se a citologia resultou benigna, exceto se existir crescimento. A ATA recomenda realização de exames de rotina 6-18 meses após a FNA inicial se o tamanho se manteve estável ( ou seja o volume não aumentou >50% ou 20% em duas dimensões ou não houve mudanças no componente sólido/cístico do nódulo) e eventualmente realizar uma FNAB cada 3-5 anos<sup>[20,71]</sup>.

Se persistir suspeita de CPT, deve ser realizada a biópsia cirúrgica diagnóstica que consiste em lobectomia ou tireoidectomia total, se existir doença bilateral, ou doença unilateral maior que 4cm ou pela preferência do doente.

Se a citologia for indeterminada pode considerar-se a utilização de marcadores moleculares (BRAF, RAS, RET=PTC, Pax8-PPARg)<sup>[20]</sup>. A presença de qualquer mutação específica do CPT é altamente sugestiva de neoplasia, pois 97 % dos nódulos com mutação positiva apresentam histologia diagnóstica<sup>[77]</sup>.

Se for documentada uma neoplasia folicular na citologia deve realizar-se uma lobectomia ou tireoidectomia total diagnóstica<sup>[79]</sup>. Nódulos tiroideus diagnosticados de novo

durante uma tomografia por emissão de positrões 18-Fluorodeoxyglucosa (18-FDG-PET) têm um risco de serem malignos de 33%. Devem ser investigados por FNAB. Estes nódulos positivos no 18FDG-PET têm uma alta probabilidade de serem carcinomas agressivos<sup>[78]</sup>.

Na Europa é recomendado o doseamento dos níveis de calcitonina para todos os nódulos tiroideus, complementado em alguns casos com estimulação com pentagastrina, para aumentar a sensibilidade da prova. Este exame é específico para o CMT, não tem utilidade no diagnóstico do CPT<sup>[20]</sup>.

O doseamento da tiroglobulina não é realizado por rotina no diagnóstico do CPT, é um teste com baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do CPT<sup>[79]</sup>.



## **ESTADIAMENTO & PROGNÓSTICO**

O comportamento é relativamente benigno, costuma apresentar um prognóstico excelente se for instituído o tratamento apropriado. Nos idosos pode ser mais agressivo e inclusive pode chegar a comportar-se como uma neoplasia indiferenciada. A sobrevida global aos 10 anos é de 85%, mas nos doentes com metástases é de 25-40%<sup>[81]</sup>.

A mortalidade associada a CPT em Portugal é de 0,5% e está frequentemente associada a neoplasias mais agressivas com metástases locais ou à distância no momento do diagnóstico<sup>[2]</sup>. Cerca de 5-10% dos CPT apresentam mau prognóstico. Os fatores mais relevantes que vão definir o curso clínico da doença são a idade, variante histológica, tamanho tumoral, multifocalidade, invasão extra-tiroideia e metástases ganglionares regionais e à distância<sup>[82]</sup>.

### **Fatores prognóstico:**

A **idade** é o fator prognóstico mais importante para a mortalidade por CPT. Doentes com mais de 45 anos apresentam um risco de morte 5-6 vezes maior e doentes com mais de 60 anos apresentam um risco ainda maior. Porém, a taxa de recidiva é menor neste ultimo grupo (20%) do que em menores de 20 anos (40%). O prognóstico das crianças é geralmente bom, embora apresentem uma doença mais agressiva e maior número de recidivas do que os adultos<sup>[83-85]</sup>.

A **variante histológica** vai influenciar o prognóstico do CPT. Associam-se a um pior prognóstico as variantes papilares de células altas (mortalidade de 10 anos até 25%), variante colunar, variante esclerosante difusa, VFCPT (se for encapsulado apresenta um prognóstico semelhante à VCCPT). A mortalidade do CPT e do CFT é semelhante no mesmo estadio da doença e na mesma faixa etária. Variantes histológicas invasivas e que desenvolvem metástases à distância apresentam um pior prognóstico<sup>[70]</sup>.

O **tamanho do tumor primário** está relacionado com a recidiva tumoral e mortalidade específica. Os microcarcinomas são os mais comuns e quase nunca apresentam metástases a distância. As taxas de recidiva são muito maiores nos tumores maiores que 1,5 cm do que nos microcarcinomas. Ainda que 20 % dos microcarcinomas sejam multifocais e cerca de 50% dos casos apresentem metástases ganglionares cervicais<sup>[91]</sup>.

A **invasão vascular** está estreitamente relacionada com as metástases à distância no momento inicial do diagnóstico, sobretudo no CFT. Cerca de 2-14% dos CPT têm

extensão extraganglionar, invadindo diretamente os tecidos adjacentes. Esta invasão pode ser microscópica ou macroscópica. Foi associada a formas histológicas mais agressivas (localmente invasivas para tecidos extra-tiroideus e tumores no estadio IV), como a VEDCPT, carcinoma de células altas, claras e colunares e pouco diferenciados. A VFCPT apresenta invasão vascular em 20,9% dos casos. Os CPT com invasão vascular documentada têm maior incidência de recidivas ganglionares regionais e metástases à distância, o que resulta numa maior mortalidade<sup>[86,87]</sup>.

As **metástases ganglionares regionais** têm um papel prognóstico controverso. Não parecem afetar à sobrevida do doente, mas o risco de recidiva local é maior<sup>[70]</sup>. Estão frequentemente associadas a multifocalidade, idade avançada do doente, recidiva local e metástases à distância, independentemente do tipo histológico do tumor e da extensão extra-tiroideia. Segundo Wada et al. doentes menores de 45 anos apresentam com maior frequência metástases ganglionares e maior risco de recidiva do que os maiores de 45 anos<sup>[88]</sup>.

As **metástases a distância** são a principal causa de morte por CPT. São raras no CPT (10-15%) e ocorrem mais comumente em estadios avançados de doença. Os principais órgãos alvo são o pulmão(50%), osso(25%), pulmão e osso(15%), sistema nervoso central(SNC) e tecidos moles(10%). Os tipos histológicos que se relacionam com as metástases incluem a variante de células altas e colunares<sup>[46,70]</sup>.

### **Sistemas de estadiamento**

O estadiamento pós-operatório permite avaliar o prognóstico individual de cada doente e escolher o plano terapêutico e de seguimento mais adequado. Para isso foram desenvolvidos diversos sistemas na tentativa de conseguir um estadiamento o mais preciso possível. As classificações de estadiamento mais conhecidas são a AMES(Cady & Rossi, 1988), AGES(Hay et. Al 1987), MACIS(Hay et al. 1993), EORTC(Byar et al. 1979) e pTNM(Hermanek e Sobin 1992)<sup>[20]</sup>. O sistema de estadiamento, mais usado internacionalmente, para neoplasias de órgão sólido no pós-operatório é a 7ª edição do sistema de estadiamento tumor-node-metastasis (pTNM), aprovado pela International Union against Cancer (UICC) e a American Joint Commission on Cancer (AJCC)<sup>[89]</sup>.

O sistema pTNM, no quadro I, define de forma uniforme a extensão da doença e prevê a esperança de vida. Integra todas as variantes histológicas do CT e recomenda uma classificação conjunta para o CPT e CFT<sup>[90]</sup>. Avalia três componentes principais: tamanho e extensão do tumor primário(T), presença ou ausência de metástases nos

gânglios regionais(N) e presença ou ausência de metástases à distância(M). Este estadiamento pode ser obtido através da FNAB (cTNM) ou preferivelmente através do estudo patológico da peça cirúrgica (pTNM) pois permite caracterizar com maior precisão o subtipo histológico e demonstrar a presença ou ausência de invasão extra-tiroideia<sup>[21,94]</sup>. A desvantagem deste sistema é que não valoriza outros fatores prognósticos adicionais independentes, pelo que não pode prever a probabilidade de recidiva. O estadiamento do CPT e CFT é dividido para doentes de mais de 45 anos e doentes de menos de 45 anos<sup>[90]</sup>. Os doentes com menos de 45 anos são agrupados no estadio I, que inclui todos aqueles que não apresentem metástases à distância; e no estadio II, que incluem todos aqueles com metástases a distância. Os doentes com mais de 45 anos são agrupados em 4 estadios, nos quais inclui os doentes no estadio I com tumor intratiroideu, no estadio II com metástases ganglionares cervicais, no estadio III com invasão local, e no estadio IV com metástases a distância<sup>[21,94]</sup>. A AJCC/IUCC estratifica o risco em quatro grupos:

- **Grupo de baixo risco:** doentes sem doença residual, tumor sem histologia agressiva e sem invasão vascular, sem metástases locais ou à distância, e sem captação no leito tumoral de <sup>131</sup>I na cintigrafia realizada pós-ablação<sup>[20]</sup>.
- **Grupo de risco intermédio:** doentes com invasão tumoral microscópica no tecido peri-tiroideu no momento da cirurgia, metástases ganglionares cervicais ou captação de <sup>131</sup>I fora do leito tumoral na cintigrafia realizada após ablação da tireóide remanescente, ou tumor de histologia agressiva ou invasão vascular<sup>[20]</sup>.
- **Grupo de alto risco:** doentes com invasão tumoral macroscópica, ressecção tumoral incompleta, metástases à distância, e tiroglobulinemia elevada pós-tratamento<sup>[20]</sup>.

Os sistemas de estadiamento AMES, AGES, MACIS e EORTC vão ponderar os seguintes fatores de risco: idade, sexo, tipo histológico, tamanho do tumor e invasão extra-tiroideia e metástases ganglionares regionais. Cada variável tem uma pontuação<sup>[20]</sup>. O sistema de classificação EORTC foi o primeiro sistema de estadiamento para o CT (inclusive o CMT e anaplásico) e estratificou o risco em 5 grupos. Os sistemas AMES e AGES são similares, os fatores de risco que valorizam são a idade, metástases a distância(AMES), grau de diferenciação(AGES), invasão extra-tiroideia e tamanho. Como alternativa ao sistema AGES, desenvolveu-se o sistema MACIS, o qual é específico para o CPT e avalia a idade, metástases, grau de ressecção tumoral, invasão local e tamanho<sup>[82]</sup>. Todos estes sistemas são eficazes para prever a recidiva, mas nenhum se mostrou superior ao outro<sup>[20]</sup>. Independentemente do sistema de estadiamento, 80% dos

## História natural do carcinoma papilar da tireóide: epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico

doentes são de baixo risco. Os doentes de alto risco deverão ter uma maior vigilância e um tratamento mais agressivo<sup>[21,94]</sup>.

### QUADRO I. Sistema de classificação TNM para o Carcinoma Diferenciado da Tireóide (CDT)

T1	Tumor diameter 2cm or smaller
T2	Primary tumor diameter >2 to 4 cm
T3	Primary tumor diameter >4cm limited to the thyroid or with minimal extrathyroidal extension
T4 <sub>a</sub>	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4 <sub>b</sub>	Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels
TX	Primary tumor size unknown, but without extrathyroidal invasion
N0	No metastatic nodes
N1 <sub>a</sub>	Metastases to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
N1 <sub>b</sub>	Metastasis to unilateral, bilateral, contralateral cervical or superior mediastinal nodes
NX	Nodes not assessed at surgery
M0	No distant metastases
M1	Distant metastases
MX	Distant metastases not assessed
Stages	
	<i>Patient age &lt;45 years</i>
Stage I	Any T, any N, M0
Stage II	Any T, any N, M1
Stage III	
	T1, N0, M0
	T1, N1 <sub>a</sub> , M0
	T2, N1 <sub>a</sub> , M0
	T3, N1 <sub>a</sub> , M0
Stage IVA	
	T4 <sub>a</sub> , N0, M0
	T4 <sub>a</sub> , N1 <sub>a</sub> , M0
	T1, N1 <sub>b</sub> , M0
	T2, N1 <sub>b</sub> , M0
	T3, N1 <sub>b</sub> , M0
	T4 <sub>a</sub> , N1 <sub>b</sub> , M0
Stage IVB	
	T4 <sub>b</sub> , Any N, M0
Stage IVC	
	Any T, Any N, M1

No estadiamento pré e seguimento pós-operatório, a ultrassonografia tem-se mostrado muito útil para verificar a presença ou ausência de metástases ganglionares, pois 20-50% dos doentes com CPT apresentam metástases ganglionares cervicais<sup>[92,93]</sup>, ainda que a frequência de micrometástases possa chegar aos 90%. A localização dos gânglios linfáticos malignos tem importância, pois gânglios localizados nos níveis III, IV,VI têm uma maior probabilidade de serem malignos do que os que se encontram no nível II. A ultrassonografia permite identificar entre 20 e 31% dos gânglios cervicais suspeitos no pré-operatório, o que pode modificar o plano cirúrgico<sup>[20]</sup>. A ultrassonografia tem-se mostrado superior à tomografia computadorizada (TC) no diagnóstico de gânglios metastizados, sendo a sua acuidade para T e N de 67% e 71,3% respetivamente. O cirurgião pode planificar uma ressecção mais extensa se existe mais de 25% de

proximidade entre o CPT e a capsula adjacente na ultrassonografia pré-operatória, pois pode significar que existe extensão da doença extra-tiroideia<sup>[92,93]</sup>.

Segundo a ATA, por rotina, exames imagiológicos adicionais (TC, RMN, PET) não estão recomendados pois a sua sensibilidade é mais baixa do que a ultrassonografia (30-40%). Existem outras modalidades (endoscopia, laringoscopia) que permitem avaliar os casos suspeitos de invasão de estruturas extra-tiroideias e dos órgãos adjacentes<sup>[20]</sup>.

## **TRATAMENTO**

### **Cirurgia**

O objetivo principal do tratamento é eliminar o tumor primário, a extensão aos tecidos peri-tiroideus e as metástases regionais ou à distância<sup>[20,21]</sup>. Deve ser precedido por uma avaliação clínica e ecográfica do pescoço para avaliar possíveis metástases nas cadeias ganglionares<sup>[67]</sup>. Os procedimentos cirúrgicos primários incluem hemi-tiroidectomia (ressecção completa do lóbulo da tireoide) com ou sem istmectomia, tiroidectomia subtotal (ressecção completa de um lóbulo da tireoide e grande parte do lóbulo contra-lateral) e tiroidectomia total (ressecção completa de ambos lobos da tireoide, istmo e lóbulo piramidal). Na maioria dos casos, realiza-se tiroidectomia total<sup>[100]</sup>.

### **Lobectomia vs Tiroidectomia total**

Existe muita controvérsia quanto à extensão da cirurgia. Dados retrospectivos indicam que os doentes submetidos a tiroidectomia total apresentam uma menor taxa de recidiva local e menor mortalidade específica do que os doentes submetidos a tiroidectomia subtotal. Dos doentes submetidos a lobectomia 10% apresentam recidiva no lobo contra-lateral e a taxa de metastização ganglionar aos 20 anos é superior nos doentes de baixo risco tratados com lobectomia (19%) do que os doentes tratados com tiroidectomia total (6%)<sup>[107]</sup>. Doentes submetidos a tiroidectomia total ou quase total apresentam um risco de recidiva 2,5 vezes menor e risco de morte 2,2 vezes menor do que os doentes submetidos a lobectomia<sup>[106]</sup>.

Numa análise com 52.000 participantes, concluiu-se que a taxa de recidiva e sobrevida global é condicionada pelo tamanho tumoral e pela extensão da cirurgia. A taxa de recidiva aos 10 anos foi 7,7% nos doentes submetidos a tiroidectomia total e de 9,8% nos doentes submetidos a lobectomia; para tumores <1cm foi 4,6%, em tumores de 3-4cm foi 11,6% e para tumores > 8cm foi 24,8%. Neste estudo também se referiu que os doentes com tumor >1cm tratados com lobectomia apresentavam um risco de recidiva 15% maior e um risco de morte 31% maior do que os doentes tratados com tiroidectomia total. Embora para doentes com tumores <1cm nenhum procedimento se mostrou superior<sup>[105]</sup>. Noutro estudo, a tiroidectomia total também não se mostrou superior à lobectomia, pois o risco de recidiva e a sobrevida não foram alterados pela extensão da cirurgia especialmente nos doentes de baixo risco<sup>[104]</sup>.

Na Europa e EUA é realizada a tiroidectomia total nos doentes com CPT de alto risco (com doença bilateral, invasão da cápsula ou metástases locais ou a distância

ddocumentadas)<sup>[20,21,67,70,97]</sup>. A tireoidectomia total é o procedimento standard pois uma percentagem significativa dos CPT são multifocais e não são necessárias re-intervenções, as quais, condicionam maior dificuldade técnica e risco de complicações. Procedendo a tireoidectomia total é fácil a posterior eliminação dos restos tiroideos com 131I e a sua utilização para o tratamento de recidiva ou doença metastática além de permitir maior especificidade no seguimento doseando a tiroglobulina<sup>[21,101-103]</sup>. Uma minoria, refere que a lobectomia tiroidea com istmectomia pode ser realizada em quase 80% dos doentes com CPT, evitando a necessidade de terapia hormonal de substituição e reduzindo o risco de complicações, nomeadamente hipoparatiroidismo permanente ou lesão do nervo laríngeo recorrente<sup>[21,110,111]</sup>.

Nos doentes de baixo risco, com doença focal unilateral <1cm, sem extensão extra-tiroideia, e sem metástases á distância, a lobectomia tiroidea ipsilateral total é um procedimento aceitavel<sup>[20,21]</sup>.

Comparativamente, no Japão, a terapia com RAI não pode ser utilizada, devido a restrições legais pelo sistema de saúde e procedimento standard é a tireoidectomia subtotal ou a lobectomia com istmectomia<sup>[109]</sup>. Segundo as guidelines japonesas, o procedimento mais adequado para os doentes com T1N0M0 é a hemi-tireoidectomia<sup>[98]</sup>. De facto a taxa de sobrevida aos 10 anos é 97%, apesar de 60% dos doentes serem submetidos a tireoidectomia parcial. Só 1% dos doentes submetidos a tireoidectomia parcial apresentaram recidiva e 0,2% metástases a distância<sup>[99]</sup>. São mais fáceis de seguir os doentes submetidos a tireoidectomia total, pois a tiroglobulina serve como marcador de recidiva. Existe consenso de que nos doentes de alto risco (tumor com mais de 4 cm, grande número de metástases ganglionares, gânglios com >3cm, extensão extra-tiroideia significativa, ou metástases á distância), a primeira linha de tratamento é a tireoidectomia total<sup>[98]</sup>.

### **Esvaziamento ganglionar**

O esvaziamento ganglionar profilático do pescoço (EGP) é definido como a ressecção de gânglios linfáticos do pescoço aparentemente normais e do tecido fibroadiposo durante a cirurgia inicial<sup>[112,113]</sup>. Na atualidade, o EGP do compartimento central em doentes com ultrassonografia, exame físico e avaliação intra-operatória negativa, é tema de grande controvérsia, pois não existe evidência de uma melhoria nas taxas de recidiva local nem da mortalidade<sup>[21,67]</sup>. No CPT, as metástases ganglionares são muito frequentes, sobretudo no compartimento central do pescoço. Estão presentes em 20-90%



dos doentes, sendo que a maioria são metástases microscópicas subclínicas, pelo que a avaliação pré-operatória ou intra-operatória pode ser insuficiente<sup>[20,96]</sup>.

Diversos autores referem que é recomendado realizar o EGP, especialmente nos doentes >45 anos, porque o risco de recidiva local é maior nos doentes com metástases ganglionares regionais, especialmente aqueles com metástases múltiplas e/ou extensão extra-tiroideia<sup>[99,115]</sup>. Nestes casos o EGP central bilateral além de reduzir o risco de recidiva local e melhorar a sobrevida, melhora a precisão do estadiamento e diminui os níveis de tiroglobulina sérica<sup>[20,116]</sup>.

Há estudos que não mostram nenhuma diferença na taxa de recidiva ou mortalidade específica nos doentes de baixo risco submetidos a tireoidectomia total com ou sem EGP<sup>[114]</sup>.

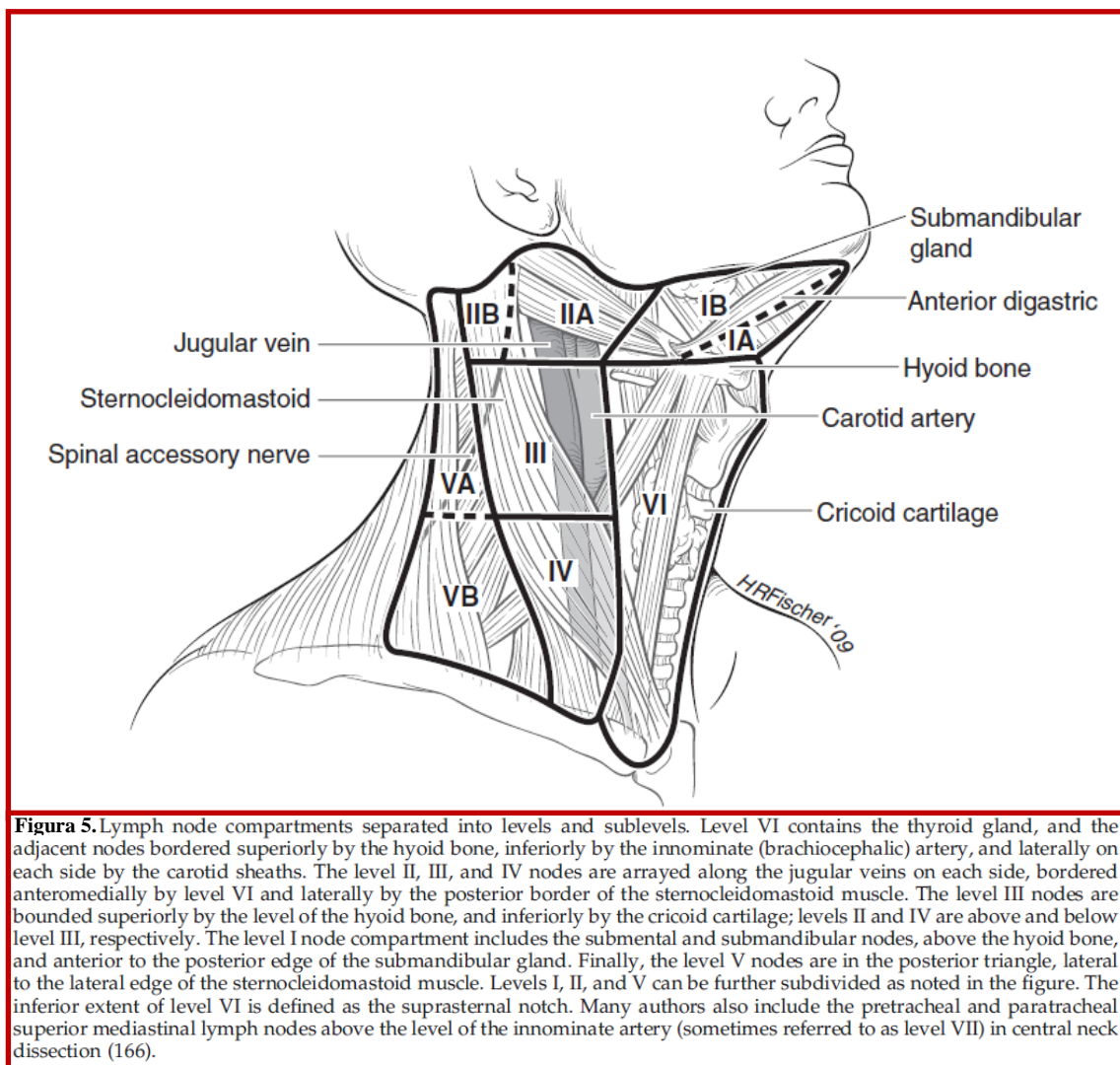
A taxa de complicações cirúrgicas (paralisia do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo) é de <1-2%, se o procedimento for realizado por um cirurgião experiente, embora podem chegar aos 14% em centros com menor experiência<sup>[21]</sup>. Mazzaferri et al.(2009) refere que existe uma taxa hipoparatiroidismo menor nos doentes submetidos a uma dissecação ganglionar unilateral do que nos submetidos a uma dissecação ganglionar bilateral. Não havia diferença nas taxas de recidiva ou mortalidade<sup>[113]</sup>. É recomendado preservar as glândulas paratiroides e realizar o autotransplante para diminuir os riscos de hipoparatiroidismo permanentes<sup>[21]</sup>. Os níveis séricos de cálcio e sintomas de hipocalcemia devem ser vigiados. Durante 2-3 meses, até que os níveis de cálcio sejam normais, é recomendável administração de cálcio e vitamina D<sup>[114,117]</sup>.

O EG terapêutico deve centrar-se nos gânglios da cadeia jugular e gânglios do compartimento central e evitar o triângulo posterior, para diminuir os riscos de disfunção pós-operatória crónica ombro ou dor do pescoço, causadas pela lesão do nervo acessório ou ramos das raízes cervicais<sup>[20,114]</sup>.

A ATA recomenda EG do compartimento central (nível VI) e tireoidectomia total nos doentes com gânglios do compartimento central e lateral clinicamente afetados. Os doentes com gânglios clinicamente não afetados e tumor primário avançado (T3 ou T4), devem realizar EGP do compartimento central (ipsilateral ou bilateral), pois melhora a sobrevida e reduz o risco de recidiva ganglionar. A tireoidectomia quase total ou total, sem EGP do compartimento central é o procedimento mais apropriado nos doentes com CPT pequeno (T1 ou T2), não invasivo e com gânglios clinicamente ou na US negativos. Os



compartimentos I, V, e VII raramente estão envolvidos, pelo que o esvaziamento ganglionar lateral só deve ser realizado nos doentes com metástases clinicamente evidentes na ultrassonografia e comprovadas por citologia nesses compartimentos. Desta forma reduz-se a mortalidade<sup>[20]</sup>.



Comparativamente, no Japão, é realizado o esvaziamento ganglionar central e lateral de forma profilática<sup>[98]</sup>.

## **Terapêutica adjuvante**

### **Levotiroxina**

A terapêutica de supressão da TSH é importante no tratamento do CT. Permite abolir o estímulo da TSH, que provoca proliferação das células tumorais, e diminuir as taxas de recidivas<sup>[67]</sup>. Na maioria dos doentes com CPT é recomendado tratamento com levotiroxina(LT4) em doses supressivas, embora a sua eficácia não tenha sido demonstrada em estudos randomizados<sup>[21,119,120]</sup>. O tratamento substitutivo só deve ser efetuado nos casos de melhor prognóstico. Os doentes de alto risco podem-se beneficiar do tratamento de supressão, pois pode diminuir a progressão da doença metastática e reduzir a mortalidade<sup>[67]</sup>. Os doentes de baixo risco não necessitam graus de supressão tão altos<sup>[21,70]</sup>. Não há dados suficientes que permitam determinar os níveis adequados de TSH<sup>[70]</sup>. A ATA recomenda nos doentes com CT de alto risco e risco intermédio valores da TSH iniciais <0.1mU/l, e nos doentes de baixo risco níveis normais ou ligeiramente inferiores (0,1-0.5mU/l)<sup>[20]</sup>.

A terapêutica com levotiroxina a longo prazo pode apresentar efeitos adversos como taquiarritmias cardíacas, desmineralização óssea, e sintomas de tirotoxicose<sup>[21,70]</sup>. É recomendado vigiar a densidade mineral óssea, reposição adequada de cálcio e vitamina D<sup>[121]</sup>. Nas manifestações cardíacas podem utilizar-se bloqueadores adrenérgicos beta<sup>[122]</sup>. O tratamento a longo prazo com levotiroxina deve reservar-se para os doentes com maior risco de recidiva e mortalidade e para as recidivas documentadas e na doença persistente<sup>[21,70]</sup>.

### **Ablação com Iodo Radioativo(RAI)**

Após tireoidectomia total, realiza-se a ablação com RAI para eliminar as células tiroideias residuais e restos neoplásicos microscópicos. O cintilograma ao 8º dia permite avaliar a eficácia do tratamento, e ainda detetar focos de cancro fora do pescoço. A especificidade do doseamento da tiroglobulina aumenta com a eliminação de restos tiroideus<sup>[95]</sup>. A ablação tiroidea eficaz requer a estimulação adequada de TSH, sendo o método de eleição a administração de rhTSH<sup>[67]</sup>. Se o procedimento foi bem-sucedido, os níveis tiroglobulina sérica estimulada devem permanecer indetetáveis e os achados na ultrassonografia devem ser normais. Normalmente só 1% dos doentes têm recidiva<sup>[95]</sup>. A ablação da tireoide remanescente não deve ser realizada em todos os casos mas antes em função dos fatores de risco<sup>[67]</sup>.

Doentes no estadio T1N0M0 submetidos a lobectomia ou lobectomia com istmectomia não necessitam realizar RAI<sup>[20,21]</sup>.

A dose standard de RAI é de 25 a 29,9 mCi (925 a 1110 MBq), sobretudo se a quantidade de tecido tiroideo remanescente é pequena. Esta dose deve ser ajustada nas crianças<sup>[20,21]</sup>. Doses baixas de RAI são eficazes para eliminar restos tiroideus com micrometástases<sup>[95]</sup>. Se não existe um diagnóstico por imagem, o RAI não deve ser administrada de forma empírica<sup>[70]</sup>. Dependendo da quantidade administrada de RAI as glândulas lacrimais e salivares podem apresentar alterações<sup>[95]</sup>.

### **Radioterapia externa e quimioterapia adjuvante**

A radioterapia geralmente só é utilizada como tratamento paliativo da doença localmente avançada. A ATA recomenda o uso de radioterapia nos doentes com mais de 45 anos com extensão extra-tiroidea visível e alta probabilidade de doença residual microscópica, doentes com tumor residual que foram submetidos cirurgia adicional e RAI. O volume da doença residual e a sensibilidade do tumor à RAI vai determinar o plano de radiação e terapia com RAI<sup>[20]</sup>.

A quimioterapia adjuvante não mostrou resultados eficazes, pelo que não é utilizada por rotina para os doentes com CDT. Nos doentes com doença localmente avançada, a doxorrubicina pode ajudar a sensibilizar os tumores tiroideos para irradiar posteriormente<sup>[20]</sup>.

## **FOLLOW-UP**

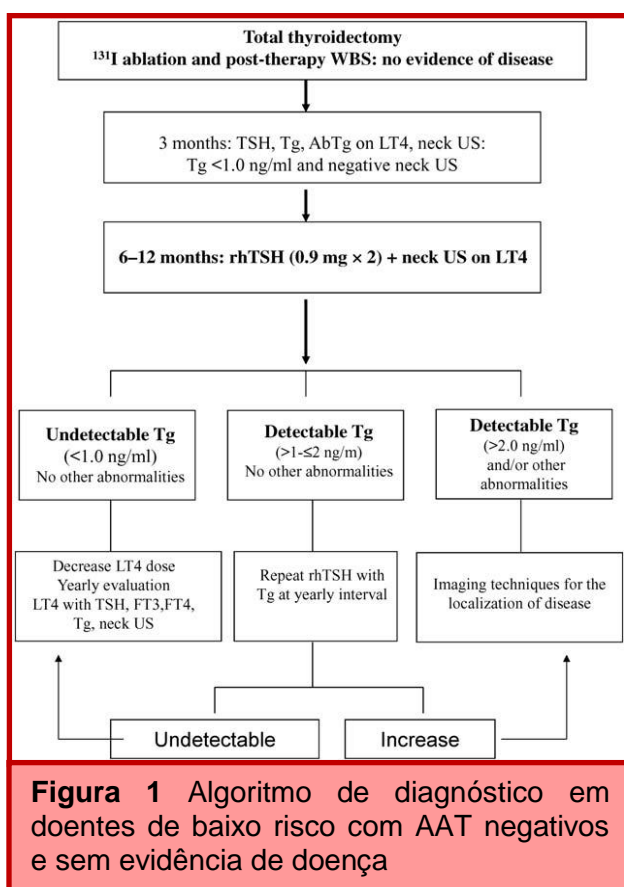
A maioria das recidivas ocorre nos primeiros 5 anos após tratamento inicial. Porém numa minoria são documentadas 30 ou mais anos após tratamento, pelo que é necessário um seguimento por toda a vida<sup>[124]</sup>. O objetivo principal do seguimento a curto prazo e longo prazo é a deteção e tratamento precoce de doença locorregional ou a distância, persistente ou recorrente, e a monitorização do tratamento com LT4<sup>[20,67,123]</sup>. Também poderá ser necessário monitorizar o tratamento de um possível hipoparatiroidismo pós-cirúrgico<sup>[20]</sup>.

Os critérios atuais para considerar ausência de doença persistente, segundo a ATA, são: ausência de evidência clínica tumoral, ausência de evidência tumoral nos exames de imagem, níveis de tiroglobulina sérica estimulada indetetáveis na ausência de anticorpos anti-tiroglobulina(AAT)<sup>[20,67,125]</sup>.

Todos os doentes devem realizar exame físico e ultrassonografia do pescoço, provas da função da tiróidea(T3,TR,TSH), doseamento da tiroglobulina sérica e dos AAT **2-3 meses** após tratamento inicial<sup>[20,67,123]</sup>, e se o doente for de alto risco deve ser realizada uma cintigrafia após a administração de dose ablativa de RAI para confirmar a eliminação de restos tiroideus<sup>[67]</sup>. A cintigrafia e a tiroglobulina sérica só são específicas nos doentes submetidos a tireoidectomia total e sem remanescentes tiroideus após ablação. Para aumentar a sensibilidade do doseamento de Tiroglobulina sérica é preferível interromper a levotiroxina ou administrar TSH humana recombinante (rhTSH) para aumentar os níveis de TSH sérico<sup>[70]</sup>. O doseamento de tiroglobulina sérica basal ou estimulada deve ser realizado sempre que não existam AAT, pois se estão presentes o teste perde sensibilidade e especificidade. A realização de cintigrafias de vigilância não é necessária se a cintigrafia após ablação for negativa e a tiroglobulina indetectável. Pode ter indicaçãp nos doentes de alto risco, se foi documentada presença de AAT, se existir clínica, bioquímica ou outros achados imagiológicos sugestivos de recidiva. Antes da realização da cintigrafia deve-se interromper a administração de iodo na dieta 2-4 semanas antes e da LT4, 4 semanas. Para reduzir os sintomas de hipotiroidismo pode ser administrado durante 4 semanas, 25mg de LT3 2-3 vezes por dia<sup>[21]</sup>.

Os protocolos de seguimento, como já foi referido anteriormente, vão consistir na realização de exame físico e US do pescoço, determinação dos níveis de tiroglobulina sérica basal e estimulada com TSH. Para os doentes de baixo risco ou livres de doença os níveis basais de tiroglobulina devem ser <0,1ng/ml. Quando os níveis de tiroglobulina basais se encontram entre 0,1-1ng/ml devem realizar o doseamento da tiroglobulina

estimulada, que devem ser  $<1\text{ng/ml}$ <sup>[67]</sup>. Níveis de tiroglobulina  $>2\text{ng/ml}$  geralmente são sugestivos de doença residual/recidiva, que pode ser objetivada na altura em 50% dos doentes e em mais 30% nos 3 a 5 anos seguintes<sup>[70]</sup>. Concentrações de tiroglobulina  $>1\text{ng/ml}$  e  $<2\text{ng/ml}$  sem outras anormalidades, podem ser sugestivas de doença residual/recidiva, objetivada em 6% dos casos nos próximos 3-5 anos, ou ser sugestivas de restos tiroideus. A maioria (80%) dos doentes apresentam exame físico e US normal, uma tiroglobulina sérica estimulada  $<1,0\text{ng/ml}$  e ausência de AAT. Nestes a probabilidade de recidiva é  $<2\%$  nos 3-5 anos seguintes<sup>[67,70,125]</sup>.



Todos os doentes considerados livres de doença devem realizar uma vez por ano o exame físico e US do pescoço, doseamento dos níveis basais de tiroglobulina junto com o tratamento com levotiroxina. Se existir suspeita ou indícios de recidiva, devem realizar-se provas bioquímicas e exames de imagem adicionais<sup>[67]</sup>. A importância clínica da tiroglobulina a longo prazo é todavia incerta para a doença pois só é detetada através de níveis minimamente elevados de tiroglobulina após estimulação<sup>[70]</sup>. Os valores da tiroglobulina sob estimulação também vão depender do tamanho do tumor e não da sua agressividade. Os valores de

tiroglobulina podem diminuir ou aumentar ao longo do tempo, por isso é importante a realização de estudos de imagem para poder localizar a possível recidiva e implementar o tratamento adequado, inclusive  $^{131}\text{I}$ <sup>[67]</sup>. Às vezes a tiroglobulina ou os AAT podem encontrar-se elevados acompanhados de cintigrafia negativa. Estes achados são sugestivos de recidiva ou doença residual sem avidéz pelo iodo radioativo, o que indica que se trata de um grupo de tumores mais agressivos e com um fenótipo menos diferenciado, que cursam com um pior prognóstico, pelo que se deve realizar uma ultrassonografia. Demonstrou-se que 50% dos doentes com cintigrafia negativa apresentam recidiva<sup>[67,126]</sup>. TC do pescoço com contraste ev, TC do tórax e RMN também podem ser utilizadas no seguimento do CT, embora apresentam menor sensibilidade que

a ultrassonografia. Podem ser de utilidade quando o US não se encontra disponível ou quando existem suspeitas de doença metastática no mediastino. A tomografia de emissão de positrões fluorodeoxiglucosa (FDG-PET ou PET)/TC é útil no diagnóstico da doença residual/recidiva com cintigrafia negativa e tiroglobulina positiva, ainda que a sensibilidade não é superior á dos outros métodos de imagem. Os CT que apresentam maior metabolismo da glucose são pouco diferenciados<sup>[127]</sup>. A estimulação com TSH estimula a captação de 18F-FDG no CDT e aumenta a sua sensibilidade. Embora isto só muda o plano terapêutico em 6% dos casos<sup>[128]</sup>.

A **cintigrafia após ablação com I-131** é realizada ao 8º dia para verificar a ausência de doença persistente e assim avaliar o prognóstico e decidir a possibilidade de algum tratamento adicional<sup>[129]</sup>. Formas mais agressivas podem resultar em falsos negativos<sup>[130]</sup>.

## **DOENÇA METASTÁTICA OU RECIDIVA**

### **Diagnóstico**

A doença persistente ou recidiva, geralmente é documentada durante o seguimento. A elevação dos níveis de tiroglobulina significa recidiva. Apesar da prova ser muito fiável, aproximadamente um 20% dos casos com metástases ganglionares, apresentam níveis de tiroglobulina indetetáveis. A ultrassonografia permite detetar as metástases ganglionares em doentes com níveis indetetáveis e doentes com elevações da tiroglobulina. Se a ultrassonografia apresentar alterações, realiza-se uma FNAB para confirmar a presença de metástases loco-regionais ou recidiva tumoral, e se é normal e os níveis de tiroglobulina permanecerem elevados deve realizar-se uma terapêutica ablativa com I-131 seguida de uma cintigrafia<sup>[20,67,135,136]</sup>. A cintigrafia após ablação com I-131 apresenta 50-90% de sensibilidade e 80-100% de especificidade para deteção de recidiva e persistência tumoral, sendo a sobrevida destes doentes, aos 10 anos, com cintigrafia negativa de 92% e dos que apresentam cintigrafia positiva de 19%<sup>[129]</sup>,

Pode utilizar-se uma radiografia pulmonar, para pesquisar metástases pulmonares, embora não seja muito sensível. Também é factível realizar um TC ou RM, se a radiografia não mostra qualquer tipo de lesão, para pesquisar as metástases pulmonares ou adenopatias mediastínicas<sup>[135,136]</sup>.

Metástases ósseas podem ser documentadas com uma cintigrafia do esqueleto. Podem realizar-se as cintigrafias com agentes tumorais não específicos como o Tálcio-201, Tecnécio 99m-MIBI ou –tetrofosmina e Índio-111-octreótido. Se a cintigrafia é negativa, a 18-FDG-PET pode ajudar na deteção de metástases. Este exame é positivo naqueles doentes com metástases que não fixam 131I. O prognóstico destes doentes é mau<sup>[135,136]</sup>.

### **Tratamento**

Na recidiva loco-regional o tratamento combinado de cirurgia com iodo radioativo tem sido o mais adequado. Se não há fixação de 131I ou se não foi possível a ressecção cirúrgica completa do tumor, está indicada a realização de radioterapia<sup>[67]</sup>. Nos doentes de alto risco com doença microscópica persistente, uma atitude expectante é a mais adequada<sup>[131]</sup>.

O tratamento da doença metastática vai depender do local e do número de focos tumorais<sup>[70]</sup>. É recomendado que os doentes continuem a receber levotiroxina para



suprimir os níveis de TSH<sup>[67]</sup>. As metástases à distância são tratadas com mais êxito se captam iodo 131, se são de pequeno tamanho e localizadas nos pulmões. Geralmente administra-se com intervalo de 3 a 12 meses RAI com atividades entre 3.700 e 7.400 MBq, convém não ultrapassar os 5.500 MBq, inclusive nos doentes com metastização pulmonar extensa, pois pode provocar fibrose pulmonar<sup>[134]</sup> e doses cumulativas maiores aumentam o risco de leucemia e tumores secundários, além de provocar infertilidade. Este procedimento deverá repetir-se até à obtenção de uma cintigrafia negativa<sup>[132,133]</sup>.

As micro-metástases pulmonares, podem tratar-se com RAI, sempre que a doença concentre o RAI e exista resposta clínica. Deve repetir-se cada 6 a 12 meses, pois estes subgrupos apresentam maior taxa de remissão. A dose de RAI pode ser empírica (100-200mCi) ou estimada para reduzir a retenção corporal (80 mCi) às 48 horas e na medula óssea vermelha (200 cGy)<sup>[20]</sup>.

As metástases pulmonares macronodulares podem ser tratadas com RAI se existe avidéz pelo RAI, repetindo o tratamento se existir benefício demonstrado. Não é comum existir remissão completa e o prognóstico continua a ser sombrio<sup>[20]</sup>.

As metástases cerebrais são raras e de mau prognóstico. O tratamento é cirúrgico ou com RAI ( antes administrar rhTSH e profilaxia com corticoides) se são sensíveis, e/ou RT guiada por imagem. Para os nódulos solitários do SNC é preferível a ressecção por neurocirurgia ou radiocirurgia estereostática<sup>[67]</sup>.

As metástases ósseas são de mau prognóstico, inclusive quando tratadas de forma agressiva com RT e RAI. Realiza-se cirurgia paliativa para os tumores sintomáticos ou assintomáticos nos membros de suporte. A terapêutica com RAI está limitada aos tumores que fixam iodo. Se são sensíveis administra-se primeiro o 131I e posteriormente efetua-se a radioterapia. Novo tratamento com iodo radioativo poderá ser realizado alguns meses mais tarde. Podem considerar-se bisfosfonatos nas metástases ósseas sintomáticas<sup>[70]</sup>.

Estão em estudo diversos fármacos que visam atuar sobre a via de ativação MAP com resultados prometedores são só ainda administrados no contexto de ensaios clínicos. No futuro o tratamento dirigido poderá ser o mais adequado nos casos de doença metastática e refratária<sup>[67]</sup>.



## **CONCLUSÃO**

Apesar do CPT ser uma neoplasia relativamente indolente e de bom prognóstico, existem formas pouco diferenciadas ou anaplásicas, mais agressivas que se associam habitualmente a prognóstico reservado. O diagnóstico tem vindo a ser cada vez mais precoce, o que permitiu uma diminuição das taxas de mortalidade global. A biópsia por punção com agulha fina permanece como o método de diagnóstico mais usado. Pode ser necessária a biópsia cirúrgica nos casos de neoplasia folicular. O estadiamento pré-operatório e pós-operatório é fundamental, pois ajuda a estratificar os doentes em grupos de risco e posteriormente elaborar um plano terapêutico adequado. A ultrassonografia é o meio mais usado para o estadiamento, tanto no pré-operatório como no pós-operatório, embora não isenta de limitações.

Existe controvérsia sobre a extensão da cirurgia, a tireoidectomia total é o procedimento cirúrgico mais utilizado nos doentes de alto risco, a lobectomia pode ser usada nos doentes de baixo risco.

Apesar das incertezas sobre o EGP do compartimento central, tem indicação se os tumores primários forem avançados, mesmo que não existam gânglios suspeitos, pois melhora a sobrevida e reduz o risco de recidiva. Doentes com tumores pequenos, não invasivos e com gânglios negativos não necessitam realizar esvaziamento ganglionar do compartimento central.

A quimioterapia adjuvante não é utilizada por rotina para os indivíduos com CDT, embora existem certos agentes que podem ajudar a sensibilizar os tumores tiroideos para uma posterior irradiação em indivíduos com doença localmente avançada.

O follow-up é realizado através de exame físico e ultrassonografia do pescoço, e, naqueles doentes submetidos a tireoidectomia total e ablação com <sup>131</sup>I com doseamento dos níveis de tiroglobulina sérica idealmente sob estimulação com rhTSH.

Na doença metastática geralmente realiza-se cirurgia e terapêutica com <sup>131</sup>I nas lesões sensíveis ao iodo. Nas lesões irressecáveis ou não sensíveis ao iodo, a radioterapia é geralmente aceite. No futuro, um tratamento dirigido à doença metastática poderá ser o tratamento mais adequado.

## **REFERÊNCIAS**

1. The American Cancer Society. Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex for All Sites. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda MD; April 2013.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe. Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, in press. Epub 2013 Feb 26
4. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. Int J Cancer. Mar, 2013;132(5):1133-45.
5. L. Davies, H.G. Welch. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. JAMA 2006; 295, 2164–2167.
6. B.A. Kilfoy, T. Zheng, T.R. Holford et al., International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. Cancer Causes Control 2009; 20(5); 525–53.
7. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? World J Surg 2004;28:1115– 1121
8. VanderLaan W. The occurrence of carcinoma of the thyroid gland in autopsy material. N Engl J Med. 1947;237:221–222.
9. Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurlans LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: Prevalence at autopsy compared with Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer 1974; 34: 2072-2076.
10. Sobrinho-Simões MA, Sambade MC, Gonçalves V. Latent thyroid carcinoma at autopsy: A study from Oporto, Portugal. Cancer 1979; 43: 1702-1706.
11. Bondeson L, Ljunberg O. Ocult papillary thyroid carcinoma in the young and the aged. Cancer 1984; 53:1790-1792.
12. L. Bernstein and J.Gurney. Carcinomas and other malignat epithelial neoplasm,” in Cancer incidence and Survival among Children an Adolescents. United States SEER Program 1975-1995;139-148.
13. M. Niedziela, E. Korman, D. Breborowicz et al. A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. Pediatric Blood and Cancer, 2004; vol.42, no.1; 84–92.

14. Imai Y, Yamakawa M, Matsuda M, Kasajima T. Endogenous sex hormone and estrogen binding activity in thyroid cancer. *Histol Histopathol* 1989;4:39-45.
15. VanderLaan SC, Ingbar SH, Braver-man LE, Utiger RD. **Werner & Ingbar's The Thyroid: fundamental and clinical text.** 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
16. A. R. Hogan, Y. Zhuge, E. A. Perez, L. G. Koniaris, J. I. Lew, and J. E. Sola. The incidence of pediatric thyroid cancer is increasing and is higher in girls than in boys and may have an adverse outcome. *Journal of Surgery Research*, 2009; vol.156; 167–172.
17. Briseis Aschebrook-Kilfoy, Mary H.Ward, Mona M. Sabra, and Susan S. Devesa. Thyroid Cancer Incidence Patterns in United States by Histology Type, 1992-2006. *Journal of Surgery Research*, 2011; Vol.21, No. 2; 125-134.
18. Puxeddu E, Moretti S. Clinical prognosis in BRAF-mutated PTC. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:736-47.
19. Xing MZ. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: Pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742-62.
20. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167–1214.
21. AACE/AAES Medical/Surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma, Thyroid Carcinoma Task Force, *Endocrine practice* May/June 2001; Vol.7 No.3
22. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1:82.
23. E. Ron, J. H. Lubin, R. E. Shore et al., "Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies," *Radiation Research*, 1995; vol.141; 259–277.
24. J. H. Lubin, D.W. Schafer, E. Ron, M. Stovall, and R. J. Carroll. A reanalysis of thyroid neoplasms in the Israeli tinea capitis study accounting for dose uncertainties. *Radiation Research*, 2004; vol.161, no.3; 359–368.
25. J. K. Harness, N. W. Thompson, M. K. McLeod, J. L. Pasieka, A. Fukuuchi, and P. L. Gerfo. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World Journal of Surgery*, 1992; vol.16, no.4; 547–554.

26. O. Catelinois, P. Verger, M. Colonna, A. Rogel, D. Hemon, and M. Tirmarche. Projecting the time trend of thyroid cancers: its impact on assessment of radiation-induced cancer risks. *Health Physics*, 2004; vol.87, no.6; 606–614.
27. J. Blatt, A. Olshan, M. J. Gula, P. S. Dickman, and B. Zaranek. Second malignancies in very-long-term survivors of childhood cancer. *American Journal of Medicine*, 1992;vol.93, no.1; 57–60.
28. P. Black, A. Straaten, and P. Gutfahr, “Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer,” *Medical and Pediatric Oncology*, 1998; vol.31; 91–95.
29. S. Acharya, K. Sarafoglou, M. LaQuaglia et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*, 2003; vol. 97, no. 10; 2397– 2403.
30. M. C. Mahoney, S. Lawvere, K. L. Falkner et al. Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl. *International Journal of Epidemiology*, 2004; vol.33, no.5; 1025–1033.
31. S. Murbeth, M. Rousarova, H. Scherb, and E. Lengfelder. Thyroid cancer has increased in the adult populations of countries moderately affected by Chernobyl fallout. *Medical Science Monitor*, 2004;vol.10,no.7; CR300–CR306,.
32. T. Parfitt. Chernobyl’s legacy. 20 years after the power station exploded, new cases of thyroid cancer are still rising, say experts. *The Lancet*, 2004;vol.363,no.9420;1534.
33. R. M. Tuttle, F. Vaisman, and M. D. Tronko. Clinical presentation and clinical outcomes in chernobyl-related paediatric thyroid cancers: what do we know now? What can we expect in the future? *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 2011; vol.23, no.4; 268–275.
34. Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionizing radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review” *Lancet Oncol*. 2002; 3:269-279.
35. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131 I in childhood *J. Natl Cancer Inst*. 2005; 97:724-723.
36. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of probands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(21):1600-1608.
37. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, et al. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg* 2000;24(11):1409-1417.
38. Pavuk M, Schecter AJ, Akhtar FZ & Michalek JE. Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) levels and thyroid function in Air Force veterans of the Vietnam War. *Annals of Epidemiology* 2003; 13; 335–343.

39. Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland. *AMA Arch. Surg* 1955; 70:291–297.
40. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 2008, 150:49–52.
41. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, Park do J, Jang HC, Cho BY: Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck* 2011, 33:691–695.
42. Matesa-Anic D, Matesa N, Dabelic N, Kusic Z. Coexistence of papillary carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clin Croat* 2009;48:9-12
43. Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:809–814.
44. Delange F, Lecomte P. Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Saf.* 2000; 22:89–95.
45. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3411–7.
46. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins & Cotran-Pathologic Basis of Disease. In: Elsevier, ed. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004
47. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1057-62.
48. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C (editors). Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: WHO Classification of Tumours, 2004; 3rd ed.
49. Al-Brahim N, Asa SL. Papillary thyroid carcinoma: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1057-62.
50. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroidcarcinoma. *Cancer Res* 2003;63:1454-7.
51. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene* 2003;22:4578-80.
52. Nucera C, Goldfarb M, Hodin R, Parangi S. Role of B-Raf(V600E) in differentiated thyroid cancer and preclinical validation of compounds against B-Raf(V600E). *Biochim Biophys Acta* 2009;1795:152-61.

53. Tang KT, Lee CH. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: pathogenic role and clinical implications. *J Chin Med Assoc* 2010;73:113-28.
54. Shibru D, Chung KW, Kebebew E. Recent developments in the clinical application of thyroid cancer biomarkers. *Curr. Opin. Oncol.* 2008; 20:13–18.
55. Trovisco V, Soares P, Preto A, Castro P, Maximo V, Sobrinho-Simoes M. Molecular genetics of papillary thyroid carcinoma: great expectations. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007; 51:643– 653.
56. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell.* 2004; 6:313– 319.
57. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res* 1997;57:1690–4.
58. Viglietto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ, Fukunaga FH, Tallini G, Rigopoulou D, et al. RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 1995;11:1207–10.
59. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: papillary and follicular. In: Mazzaferri EL, Samaan N, eds. *Endocrine Tumors*. Cambridge, United Kingdom: Blackwell Scientific Publications; 1993:278– 333.
60. Kaplan MM. Clinical evaluation and management of solitary thyroid nodules. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 996– 1010.
61. Kalender E, Zeki Celen Y, Elboga U, Deniz Demir H, Yilmaz M. Lung metastases in patients with differentiated thyroid carcinoma and evaluation of response to radioiodine therapy. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2012; vol.31 núm 06; 31:328-31.
62. Shaha AR, Ferlito AR: Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001, 63:243-49.
63. Park CS, Min JS. Lateral neck mass as the initial manifestation of thyroid carcinoma. *Head Neck* 1989; 11:410-13.
64. Loureiro MM, Leite VH, Boavida JM, et al. An unusual case of papillary carcinoma of the thyroid with cutaneous and breast metastases only. *Eur J Endocrinol* 1997;137:267–9.
65. Barroeta JE, Wang H, Shiina N, Gupta PK, Livolsi VA, Baloch ZW. Is fine-needle aspiration (FNA) of multiple thyroid nodules justified? *Endocr Pathol* 2006;17(1):61–5.
66. Isoda H, Takahashi M, Arai T, et al. Multiple haemorrhagic brain metastases from papillary thyroid cancer. *Neuroradiology* 1997;39:198–202.

67. F. Pacini, M. G. Castagna, L. Brilli<sup>1</sup> & G. Pentheroudakis, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 15 April, 2012; vol. 23, Supplement 7; 110–119.
68. Sophia C, Kamran, Ellen Marqusee, Mathew I. Kim, Mary C. Frates, Julie Ritner, Hope Peters, Carol B. Beson, Peter M. Doubilet, Edmund S. Cibas. Thyroid Nodule Size and Prediction of Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2013; 98(2):564-570.
69. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71.
70. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Accessed December 15, 2007.
71. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. *Am J Med* 1992;93:359–362.
72. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
73. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: Predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-1946
74. Jabiev AA, Ikeda MH, Reis IM et al. Surgeon-performed ultrasound can predict differentiated thyroid cancer in patients with solitary thyroid nodules. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3140-3145.
75. Carmeci C, Jeffrey RB, Mc Dougall IR et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 1998;8:283-289.
76. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramírez M et al. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004;70:576-580
77. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:395-404.
78. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, Schoder H, Shah JP, Shaha AR. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:3210–3215.
79. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41–44.
80. Lester J. Layfield, Edmund S. Cibas, Hossein Gharib, Susan J. Mandel. Thyroid Aspiration Cytology: Current Status. *CA CANCER J CLIN* 2009;59:99-110
81. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E. European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1950.



82. Diana S.Dean, MD, and Ian D.Hay, MB, PhD, FRCP. Prognostic Indicators in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Control* May/June 2000; Vol 7, No.3.
83. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418–428.
84. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997;79:564–573.
85. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997;38:669–675.
86. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:309 –312.
87. Laura Falvo, MD, PhD, Antonio Catania, MD, Vito D'Andrea, MD, Antonella Marzullo, MD,†Maria Cristina Giustiniani, MD,† and Enrico De Antoni, MD. Prognostic Importance of Histologic Vascular invasion in Papillary Thyroid Carcinoma. *Annals of Surgery* April 2005; Vol.241, No4.
88. N.Wada, Q. Y. Duh, K. Sugino et al., “Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection,” *Annals of Surgery* December 2009; vol. 237, no. 3; 399– 407.
89. SOBIN LH, WITTEKIND C, editores. *TNM Classification of malignant tumors*. New York : Wiley-Liss 2009; 7th edition.
90. Arja Jukkola, Risto Bloigu, Tapani Ebeling, Pasi Salmela and Guillermo Blanco. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11:571–579.
91. Sophia C.Kamran, Ellen Marqusee, Mathew I.Kim, Mary C. Frates, Julie Ritner, Hpe Peters, Carol B. Benson, Peter M. Doubilet, Edmund S. Cibas, Justine Baletta, Nancy Cho, Atul Gawande, Daniel Ruan, Francis D. Moore, Jr, Karla Pou, P.Reed Larsen, and Erik K. Alexander. Thyroid Nodule Size and Prediction of Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2013, 98(2):264-570.
92. Park JS, Son KR, Na DG et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192: 66–72.
93. Kwak JY, Kim EK, Youk JH et al. Extrathyroidal extension of well differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid* 2008;18:609–614.



94. Schlumberger MJ, Berg G, Cohen O et al: Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-12.
95. Martin Schlumberger M.D, Bogdan Catargi M.D, Ph.D, Isabelle Borget, Pharm.D Ph.D., Désirée Deandreis M.D, Slimane Zerdoud M.D, Boumédiène Bridji and others. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *n engl j med* may 3, 2012; 366:18.
96. Grebe SK, Hay ID 1996 Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin Am* 5:43–63.
97. British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. Royal College of Physicians of London, 2007.
98. Guidelines for Management of Thyroid Tumor—The Japanese Society of Thyroid Surgery—The Japanese Society of Endocrine Surgeons, Kanehara Press, Tokyo, Japan, 2010.
99. Y. Ito, H. Masuoka, M. Fukushima et al., “Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy,” *World Journal of Surgery* 2010; vol.34, no.6;1285–1290.
100. J. P. Shah, T. R. Loree, D. Dharker, and E. W. Strong. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *American Journal of Surgery* 1993;vol.166,no.4;331–335.
101. Dackiw AP, Zeiger M. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2004;84:817-32.
102. Pacini F, Elisei R, Caoezzone M et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001;11:877-81.
103. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, Van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy. Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-66.
104. Wanebo H, Coburn M, Teates D, et al. Total Thyroidectomy Does Not Enhance Disease Control or Survival Even in High-Risk Patients With Differentiated Thyroid Cancer *Ann Surg.* 1998;227:912–921.
105. K. Y. Bilimoria, D. J. Bentrem, C. Y. Ko et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Annals of Surgery* 2007; vol.246, no.3; 375–381.
106. K. C. Loh, F. S. Greenspan, L. Gee, T. R. Miller, and P. P.B. Yeo. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas:

- a retrospective analysis of 700 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; vol.82,no.11;3553–3562.
107. D. Hay, C. S. Grant, W. F. Taylor, and W. M. McConahey, “Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system,” *Surgery* 1987; vol. 102, no. 6; 1088–1095.
108. Strate SM, Lee EL, Childers JH. Occult papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases. *Cancer* 1984;54:1093–100.
109. Y. Ito and A. Miyauchi. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *Endocrine Journal* 2009; vol.56,no.2; 177-192.
110. J. P. Shah, T. R. Loree, D. Dharker, and E. W. Strong. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *The American Journal of Surgery* 1993; vol.166, no.4; 331–335.
111. B. Cady. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risky group definition. *Surgical Oncology Clinics of North America* 1998; vol.7, no. 4; 633–644,
112. W. T. Shen, L. Ogawa, D. Ruan, I. Suh, Q. Y. Duh, and O. H. Clark. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: the reliability of surgeon judgment in predicting which patients will benefit. *Surgery* 2010; vol.148, no.2; 398–403.
113. E. L. Mazzaferri, G. M. Doherty, and D. L. Steward. The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009; vol.19, no.7; 683–689.
114. J. L. Roh, J. Y. Park, and C. I. Park, “Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone,” *Annals of Surgery* 2007; vol.245, no.4; 604–610.
115. T. Carling, W. D. Long III, and R. Udelsman. Controversy surrounding the role for routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology* 2010; vol.22, no.1; 30–34.
116. M. Sywak, L. Cornford, P. Roach, P. Stalberg, S. Sidhu, and L. Delbridge, “Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer,” *Surgery* 2006; vol.140, no.6; 1000–1007.
117. Ashok R. Shaha, MD FACS. Editorial: Complications of Neck Dissection for Thyroid Cancer. *Annals of Surgical Oncology Ann Surg Oncol.* 2008 February; 15(2): 397–399.
118. Ozkan E, Tokmak E, Tarı P, Küçük N.Ö, Yağcı Ş. Bone Metastases in Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis. *Turk J Nucl Med* 2010; 19:16-22.

119. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81:4318-23.
120. Cooper DS, Specker B, HO M et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8:737-44.
121. Ringel MD, Ladenson PW. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11:97-116.
122. FAZIO S, BIONDI B, CARELLA C et al: Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2222-6.
123. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
124. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-63.
125. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047–5057.
126. Antonelli, P. Miccoli, M. Ferdeghini et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid* 1995, vol.5,no.1; 25–28.
127. W. Wang, H. Macapinlac, S. M. Larson et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic<sup>131</sup>I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; vol.84,no.7; 2291–2302.
128. S. Leboulleux, P. R. Schroeder, N. L. Busaidy et al., “Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer,” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; vol. 94, no. 4; 1310:1316.
129. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:469-492.
130. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:395-404.
131. Brierley JD, Tsan RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:42-9.

132. Lamonica D. Iodine 131 (<sup>131</sup>I) as adjuvant therapy of differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 2004;13:129-49.
133. De Vathaire, Schlumberger M, Delise MJ et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997;75:734.
134. Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*. Paris: Éditions Nucléon, 2003; 2nd ed.
135. Wang W, Larson SM, Fazzari M et al. Prognostic value of [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1107-13.
136. Hooft L, Hoekstra OS, Deville W et al. Diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3779-86.

## DECLARAÇÃO

NOME

JENNY ADRIANA CARVALHO BADAS

BI OU PASSAPORTE (SE ESTRANGEIRO) 15918751

TELEMÓVEL 917548090

E-MAIL Jennybadas@hotmail.com

NÚMERO DE ESTUDANTE U.PORTO

200604651

DOUTORAMENTO ☐

MESTRADO ☒

DATA DE CONCLUSÃO 07/06/2013

RAMO/ ESPECIALIDADE

Cirurgia

TÍTULO

História Natural do Carcinoma Papilar da Tireoide: Epidemiologia, Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico

ORIENTADOR (ES)

Dr. Vítor Manuel Correia Valente

Declaro, para os devidos efeitos, que concedo gratuitamente à Universidade do Porto, para além do título e resumo por mim disponibilizados, autorização para arquivar e tornar acessível aos interessados, nomeadamente através do seu repositório institucional, o trabalho supra-identificado, que disponibilizo no formato e nas condições abaixo indicadas.

A subscrição da presente declaração não implica a renúncia à titularidade dos direitos de autor a direito de usar a obra em trabalhos futuros, os quais são pertença do seu criador intelectual.

ASSINALAR AS OPÇÕES APLICÁVEIS EM 1, 2 E 3.

<p><b>1. TIPO DE DIVULGAÇÃO</b></p> <p><input type="checkbox"/> TOTAL</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> PARCIAL</p>	<p><b>2. ÂMBITO DE DIVULGAÇÃO</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> NA UNIVERSIDADE DO PORTO</p> <p><input type="checkbox"/> GERAL</p>	<p><b>3. FORMATO DO FICHEIRO</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> PAPEL</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> DIGITAL (CD/ DVD)</p>
--	---	--

OBSERVAÇÕES (\*)

DATA 07/06/2013

ASSINATURA Jenny Adriana Carvalho Badas

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANO LECTIVO 2012/2013

UNIDADE CURRICULAR: Dissertação/Projecto/Relatório de Estágio

Regente – Professor Doutor António Martins da Silva

ESTUDANTE Jenny Adriana Carvalho Bades Telefone de Contacto 917548090ORIENTADOR Vitor Manuel Correia Valente Telefone de Contacto 912360383Artigo Investigação ☐ Artigo Revisão Bibliográfica ☒ Artigo Tipo “Case Report” ☐Trabalho Projecto ☐ Relatório Estágio ☐

Título proposto e aprovado pela Comissão Científica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina

História natural do carcinoma papilar da tireóide: epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico

Alteração da Modalidade (Anuência obrigatória, expressa por escrito, pelo orientador e sancionada pelo

Departamento Ensino Médico Pré-Graduado): SIM ☐ NÃO ☐

Nova Modalidade:

Artigo Investigação ☐ Artigo Revisão Bibliográfica ☐ Artigo Tipo “Case Report” ☐Trabalho Projecto ☐ Relatório Estágio ☐Alteração do Título (em condições semelhantes à alteração da modalidade): SIM ☐ NÃO ☐

Novo Título

---

---

Assinatura do Estudante \_\_\_\_\_

Informação e Assinatura do Orientador

O Trabalho Final reúne as condições para ser defendido publicamente: SIM ☒ NÃO ☐Período Oficial para discussão pública dos trabalhos: 15 a 26 de Julho de 2013.Datas Sugeridas: 16, 17, 18 de julho.

Os impedimentos dos Orientadores, desde que fundamentados por escrito, serão resolvidos caso a caso, com a Direcção do EPG.

Assinatura do Orientador Vitor Manuel Correia Valente

Recebido em 2013/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Recebido por \_\_\_\_\_